

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rabeprazol Krka 10 mg enterotabletit  
Rabeprazol Krka 20 mg enterotabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rabeprazol Krka 10 mg enterotabletit

Yksi enterotabletti sisältää 10 mg rabepratsolinatriumia, joka vastaa 9,42 mg rabepratsolia.

Rabeprazol Krka 20 mg enterotabletit

Yksi enterotabletti sisältää 20 mg rabepratsolinatriumia, joka vastaa 18,85 mg rabepratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

10 mg enterotabletti on vaaleanpunainen, oranssiin vivahtava, kaksoiskupera, pyöreä ja viistoreunainen tabletti, halkaisijaltaan noin 5,7 mm.

20 mg enterotabletti on ruskehtavankeltainen, kaksoiskupera ja pyöreä tabletti, halkaisijaltaan noin 7,2 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Rabeprazol Krka -tablettien käyttöaiheet ovat:

- aktiivinen pohjukaissuolihaava
- aktiivinen hyvänlaatuinen mahahaava
- oireinen eroosiivinen tai haavainen ruokatorven refluksitauti
- ruokatorven refluksitaudin pitkäaikainen estohoito
- keskivaikean tai erittäin vaikean ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä
- yhdessä asianmukaisen bakteerilääkityksen kanssa *Helicobacter pylori* -bakteerin häätöhoito potilaille, joilla on ulkustauti. Ks. kohta 4.2.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Aikuiset/vanhukset:

*Aktiivinen pohjukaissuolihaava ja aktiivinen hyvänlaatuinen mahahaava:* suositeltu annos suun kautta sekä aktiivisessa pohjukaissuolihaavassa että aktiivisessa hyvänlaatuisessa mahahaavassa on 20 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

Useimmat aktiivista pohjukaissuolihaavaa sairastavat potilaat paranevat neljässä viikossa. Joillakin potilailla haavan paraneminen saattaa kuitenkin vaatia toiset neljä hoitoviikkoa. Useimmat aktiivista

hyvänlaatuista mahahaavaa sairastavat potilaat paranevat kuudessa viikossa. Joillakin potilailla haavan paraneminen voi kuitenkin edellyttää, että hoitoa jatketaan toiset kuusi viikkoa.

*Erosiivinen tai haavainen ruokatorven refluksitauti:* suositeltu annos suun kautta on 20 mg kerran vuorokaudessa 4–8 viikon ajan.

*Ruokatorven refluksitaudin pitkäaikainen estohoito:* sairauden pitkäaikaisessa estohoidossa ylläpitoannos voi olla potilaan hoitovasteen mukaan Rabeprazol Krka 20 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa.

*Keskivaikean tai erittäin vaikean ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito:* 10 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla ei ole ruokatorven tulehdusta. Jos oireita ei saada hallintaan neljän viikon kuluessa, potilaalle on tehtävä lisätutkimuksia. Kun oireet on saatu hoidettua, uusiutuvia oireita voidaan hoitaa ottamalla tarvittaessa 10 mg kerran vuorokaudessa.

*Zollinger-Ellisonin oireyhtymä:* Suositeltu aloitusannos aikuisille on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan 120 mg:aan vuorokaudessa. Kertaannos saa olla enintään 100 mg. 120 mg:n vuorokausiannos on syytä jakaa kahteen 60 mg:n annokseen. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin se on kliinisesti aiheellista.

*H. pylori* -bakteerin häätöhoito: Potilaille, joilla on *H. pylori* -infektio, pitää antaa häätöhoito. Seuraavaa yhdistelmähoitoa suositellaan annettavaksi 7 päivän ajan.

Rabeprazol Krka -valmistetta 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + klaritromysiiniä 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja amoksisilliiniä 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa.

*Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:* annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Rabeprazol Krka -tablettien käyttö vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

*Pediatriset potilaat:* Rabeprazol Krkaa ei suositella lapsille, koska käyttökokemusta lääkkeestä näiden potilaiden hoidossa ei ole.

#### Antotapa

Käyttöaiheissa, joissa lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa, Rabeprazol Krka -tabletit otetaan aamulla ennen aamiaista. Vaikka vuorokaudenajan ja ruokailun ei ole todettu vaikuttavan rabepratsolinatriumin tehoon, tämä annostusohje parantaa hoitomyöntyvyyttä.

Potilaalle pitää kertoa, että Rabeprazol Krka -tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, vaan ne pitää niellä kokonaisina.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Oireiden lievittyminen rabepratsolinatriumhoidossa ei sulje pois maha- tai ruokatorvisyövän mahdollisuutta, joten maligniteetin mahdollisuus on suljettava pois ennen Rabeprazol Krka -hoidon aloittamista.

Pitkäaikaista (erityisesti yli vuoden kestävä) hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti.

Ristiylherkkyysoireiden riskiä substituotujen bentsimidatsolien kanssa ei voi sulkea pois.

Potilaalle pitää kertoa, että Rabeprazol Krka -tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, vaan ne pitää niellä kokonaisina.

#### Pediatriset potilaat

Rabeprazol Krkaa ei suositella lapsille, koska käyttökokemusta lääkkeestä näiden potilaiden hoidossa ei ole.

Verenkuvan muutoksia (trombosytopeniaa ja neutropeniaa) on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Useimmissa niistä tapauksista, joissa muuta syytä ei voitu osoittaa, nämä haittavaikutukset olivat komplisoitumattomia ja hävisivät, kun rabepratsolihoito lopetettiin.

Poikkeavia maksaentsyymiarvoja on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Useimmissa niistä tapauksista, joissa muuta syytä ei voitu osoittaa, nämä haittavaikutukset olivat komplisoitumattomia ja hävisivät, kun rabepratsolihoito lopetettiin.

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa, jossa terveiden verrokkien ikä- ja sukupuolijakauma oli samanlainen, ei todettu merkittäviä lääkkeen turvallisuuden liittyviä ongelmia. Koska rabepratsolin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kliinistä tutkimustietoa, on syytä noudattaa varovaisuutta, kun Rabeprazol Krka -hoito aloitetaan ensimmäisen kerran tällaisille potilaille.

Rabeprazol Krkan käyttöä yhtä aikaa atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Hoito protonipumpun estäjillä, Rabeprazol Krka –valmiste mukaan lukien, saattaa lisätä maha-suolikanavan infektioiden, kuten *Salmonella*-, *Campylobacter*- tai *Clostridium difficile*-bakteeri-infektioiden, riskiä (ks. kohta 5.1).

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten rabepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, sekavuutta, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat alkaa vähitellen ja jäädä huomioimatta. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia, ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

#### Rabepratsolin ja metotreksaatin samanaikainen käyttö

Kirjallisuuden mukaan protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen käyttö (ensisijaisesti suurina annoksina; ks. metotreksaattivalmisteen tuotetiedot) voi suurentaa seerumin metotreksaattipitoisuutta ja/tai metotreksaatin metaboliittien pitoisuuksia ja pitää pitoisuudet suurentuneina tavallista pitempään. Tästä voi seurata metotreksaattiin liittyviä toksisia vaikutuksia. Joidenkin potilaiden suuriannoksissa metotreksaattihoidossa on harkittava protonipumpun estäjähoidon keskeyttämistä tilapäisesti.

#### Vaikutus B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymiseen

Muiden haponeritystä estävien lääkeaineiden tavoin myös rabepratsolinatrium voi vähentää B<sub>12</sub>-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon sellaisen potilaan pitkäaikaishoidossa, jonka B<sub>12</sub>-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai jolla on riskitekijöitä, jotka voivat heikentää B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymistä tai jolla ilmenee B<sub>12</sub>-vitamiinipuutoksen klinisiä oireita.

#### Subakuutti kutaaninen *lupus erythematosus* (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Rabeprazol Krka -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

#### Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Rabeprazol Krka -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Rabepratsolinatrium estää mahahapon eritystä tehokkaasti ja pitkään. Sillä voi olla yhteisvaikutuksia sellaisten yhdisteiden kanssa, joiden imeytyminen riippuu pH-arvosta. Kun rabepratsolinatriumia annetaan yhtä aikaa ketokonatsolin tai itrakonatsolin kanssa, näiden sienilääkkeiden pitoisuus plasmassa voi pienentyä huomattavasti. Tämän vuoksi joidenkin potilaiden tilaa voidaan joutua seuraamaan annostuksen sovitustarpeen selvittämistä varten, jos ketokonatsolia tai itrakonatsolia käytetään yhtä aikaa Rabeprazol Krkan kanssa.

Kliinisisä tutkimuksissa käytettiin antasideja samanaikaisesti rabepratsolin kanssa, ja erityisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia nestemäisten antasidien kanssa.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin yhtä aikaa atatsanaviiria 300 mg / ritonaviiria 100 mg ja omepratsolia (40 mg kerran vuorokaudessa) tai atatsanaviiria 400 mg ja lansopratsolia (60 mg kerran vuorokaudessa), atatsanaviirialtistus pieneni huomattavasti. Atatsanaviirin imeytyminen on pH-arvosta riippuvaista. Vastavia tuloksia on odotettavissa muilla protonipumpun estäjillä, vaikkakaan asiaa ei ole tutkittu. Tämän takia protonipumpun estäjiä, kuten rabepratsolia, ei pidä antaa samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Metotreksaatti

Tapauskertomusten, julkaistujen populaatiofarmakokineettisten tutkimusten sekä retrospektiivisten analyysien mukaan protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen anto (ensisijaisesti suurina annoksina, ks. metotreksaattivalmisteen tuotetiedot) voi suurentaa seerumin metotreksaattipitoisuutta ja/tai metotreksaatin metaboliitin (hydroksimetotreksaatin) pitoisuutta ja pitää pitoisuuden suurentuneena tavallista pitempään. Metotreksaatin ja protonipumpun estäjien välillä ei ole kuitenkaan tehty virallisia yhteisvaikutustutkimuksia.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tietoa rabepratsolin turvallisuudesta ihmisille raskauden aikana ei ole. Rotille ja kaneille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu merkkejä rabepratsolinatriumin aiheuttamasta hedelmällisyyden heikentymisestä eikä sikiövaurioista, vaikka se rotilla läpäiseekin istukan vähäisessä määrin. Rabeprazol Krka on vasta-aiheista raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö rabepratsolinatriumin ihmisen rintamaitoon. Imettäville naisille ei ole tehty tutkimuksia. Rotilla rabepratsolinatrium erittyy nisäeritteisiin. Siksi Rabeprazol Krka on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Farmakodynaamisten ominaisuuksien ja haittavaikutusprofiilin perusteella on epätodennäköistä, että Rabeprazol Krka heikentäisi kykyä ajaa autolla tai käyttää koneita. Jos valppaus on kuitenkin uneliaisuuden vuoksi heikentynyt, autolla ajoa ja monimutkaisten koneiden käyttöä kannattaa välttää.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Rabepratsolilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, ripuli, vatsakipu, astenia, ilmavaivat, ihottuma ja suun kuivuminen. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat:

- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Infektiot</b>	Infektio				
<b>Veri ja imukudos</b>			Neutropenia, leukopenia, trombositopenia, leukosytoosi		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys <sup>1,2</sup>		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Ruokahaluttomuus		Hyponatremia, hypomagnesiemia ( <i>katso kohta 4.4</i> )
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Hermostuneisuus	Masennus		Sekavuus
<b>Hermosto</b>	Päänsärky, heite-huimaus	Uneliaisuus			
<b>Silmät</b>			Näköhäiriö		
<b>Verisuonisto</b>					Ääreis-turvotus

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä, nielu- tulehdus, nuha	Keuhkoputki- tulehdus, sivunontelo- tulehdus			
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Dyspepsia, suun kuivuminen, röyhtäily	Mahatulehdus, suutulehdus, makuuainin häiriö		Mikroskoop- pinen koliitti
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksatulehdus, keltaisuus, maksa- enkefalopatia <sup>3</sup>		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma, punoitus <sup>2</sup>	Kutina, hikoilu, rakkulareaktiot <sup>2</sup>	Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens- Johnsonin oireyhtymä (SJS)	Subakuutti kutaaninen <i>lupus erythematosus</i> (ks. kohta 4.4)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Määrittelemät ön kipu, selkäkipu	Lihaskipu, jalkojen lihas- kouristukset, nivelkipu, lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsatie-infektio	Interstitiaalinef riitti		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					Gynekomastia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia, influenssan kaltainen tauti	Rintakipu, vilunväreet, kuume			
<b>Tutkimukset</b>		Suurentuneet maksa-entsyymi- arvot <sup>3</sup>	Painon nousu		

<sup>1</sup> Esim. kasvojen turvotus, hypotensio ja hengenahdistus

<sup>2</sup> Punoitus, rakkulareaktiot ja yliherkkyysoireet ovat yleensä hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen.

<sup>3</sup> Harvinaisina tapauksina on raportoitu maksaenkefalopatiaa potilailla, joilla on ennestään ollut kirroosi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on syytä noudattaa varovaisuutta, kun Rabeprazol Krka -hoito aloitetaan ensimmäisen kerran (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Tähänastiset kokemukset tahallisesta tai vahingossa tapahtuneesta yliannostuksesta ovat vähäisiä. Suurin vahvistettu altistus on ollut enintään 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 160 mg kerran vuorokaudessa. Vaikutukset ovat olleet yleensä vähäisiä ja tiedossa olevan haittavaikutusprofiilin mukaisia ja korjautuneet ilman lisähoitoa. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Rabepratsolinatrium sitoutuu suureksi osaksi proteiiniin eikä siksi poistu dialyysissä. Kuten kaikissa yliannostustapauksissa, käytetään oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä refluksitaudin hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC04.

##### Vaikutusmekanismi:

Rabepratsolinatrium kuuluu sellaisten mahahapon eritystä estävien lääkeaineiden ryhmään (ns. substituoidut bentsimidatsolit), joilla ei ole antikolinergista eikä H<sub>2</sub>-histamiinireseptoreita salpaavaa vaikutusta, vaan jotka estävät mahahapon eritystä estämällä spesifisesti H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaasia (happo- tai protonipumppua). Vaikutus on annosriippuvainen ja estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä ärsykkeestä riippumatta. Eläintutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatrium häviää annostelun jälkeen nopeasti sekä plasmasta että mahalaukun limakalvolta. Heikkona emäksenä rabepratsoli imeytyy nopeasti kaikenkokoisten annosten jälkeen ja kertyy parietaalisolujen happamaan ympäristöön. Rabepratsoli muuntuu aktiiviseen sulfenamidimuotoon protonaation kautta ja reagoi sen jälkeen protonipumpun vapaiden kysteiinien kanssa.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset:

*Haponeritystä estävä vaikutus:* Haponeritystä estävä vaikutus alkaa tunnin kuluessa 20 mg:n oraalisen rabepratsolinatriumannoksen ottamisesta, ja huippuvaikutus saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. 23 tunnin kuluttua ensimmäisen rabepratsolinatriumannoksen ottamisesta mahahapon basaalieritys on vähentynyt 69 % ja ruuan stimuloima erityys 82 %. Haponerityksen estovaikutus kestää enintään 48 tuntia. Rabepratsolinatriumin mahahapon eritystä estävä vaikutus lisääntyy hieman toistuvassa kerran vuorokaudessa -annostelussa, ja vakaan tilan estovaikutus saavutetaan kolmen päivän kuluttua. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, mahahapon erityys normalisoituu 2–3 päivässä.

Mahan happamuuden mistä tahansa aiheutuva, mukaan lukien protonipumpun estäjien (esim. rabepratsolin) käytöstä johtuva, väheneminen lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvien bakteerien määrää. Hoito protonipumpun estäjillä saattaa lisätä maha-suolikanavan infektioiden, kuten *Salmonella*-, *Campylobacter*- tai *Clostridium difficile* -bakteeri-infektioiden, riskiä.

*Vaikutus seerumin gastriiniin:* Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin 10 tai 20 mg rabepratsolinatriumia kerran vuorokaudessa enimmillään 43 kuukauden ajan. Seerumin gastriinipitoisuus suureni ensimmäisten 2–8 viikon aikana kuvastaen mahahapon eritystä estävää vaikutusta ja pysyi vakaana hoidon jatkuessa. Gastriiniarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 1–2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Koepaloissa, jotka otettiin yli 500:n rabepratsoli- tai vertailuhoitoa enimmillään 8 viikkoa saaneen potilaan mahalaukusta (antrum ja fundus), ei todettu muutoksia ECL-solujen histologiassa, gastriitin vaikeusasteessa, atrofisen gastriitin ja suolimetaplasian esiintyvyydessä eikä *H. pylori* -infektion jakaumassa. Yli 250 potilaan seurannassa 36 kuukautta jatkuneen hoidon aikana ei havaittu merkittäviä muutoksia lähtötilanteen löydöksiin verrattuna.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

*Muut vaikutukset:* Rabepratsolinatriumilla ei ole tähän mennessä todettu systeemisiä vaikutuksia keskushermostoon, kardiovaskulaarijärjestelmään eikä hengityselimiin. Suun kautta 2 viikon ajan otetuilla 20 mg:n rabepratsolinatriummannoksilla ei ollut vaikutusta kilpirauhastoimintaan, hiilihydraattiainevaihduntaan eikä veren lisäkilpirauhashormoni-, kortisoli-, estrogeeni-, testosteroni-, prolaktiini-, kolekystokiniini-, sekretiini-, glukagoni-, follitropiini (FSH)-, lutropiini (LH)-, reniini-, aldosteroni- tai kasvuhormonipitoisuuksiin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatriumilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia amoksisilliinin kanssa. Rabepratsoli ei vaikuta amoksisilliinin tai klaritromysiinin plasmapitoisuuksiin, kun niitä käytetään samanaikaisesti maha-suolikanavan yläosan *H. pylori* -infektion hoitoon.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Imeytyminen: Rabeprazol Krka on rabepratsolinatriumia sisältävä enteropäällysteinen (mahahapon kestävä) tabletti. Tämä lääkekuoto on välttämätön, koska rabepratsoli on happolabiili. Rabepratsolin imeytyminen alkaa siis vasta tabletin poistuttua mahalaukusta. Rabepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3,5 tunnin kuluttua 20 mg:n annoksen ottamisesta. Rabepratsolin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ja AUC-arvo ovat lineaariset annosvälillä 10–40 mg. Suun kautta otetun 20 mg:n annoksen absoluuttinen hyötyosuus (laskimoon annettuun annokseen verrattuna) on noin 52 %, mikä johtuu suureksi osaksi presysteemisestä metaboliasta. Toistuva lääkkeen anto ei näytä suurentavan hyötyosuutta. Terveillä koehenkilöillä puoliintumisaika plasmassa on noin 1 tunti (vaihteluväli 0,7–1,5 tuntia), ja kokonaispuhdistuma on arviolta  $283 \pm 98$  ml/min. Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ruuan kanssa ei ole todettu. Ruoka ja annosteluajankohta eivät vaikuta rabepratsolinatriumin imeytymiseen.

Jakautuminen: Noin 97 % rabepratsolista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio: Muiden protonipumpun estäjien (PPI) tavoin rabepratsolinatrium metaboloituu maksan sytokromi P450 (CYP450) -järjestelmän kautta. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on todettu, että rabepratsolinatrium metaboloituu CYP450-isoentsyymien (CYP2C19 ja CYP3A4) vaikutuksesta. Näissä tutkimuksissa rabepratsoli ei indusoinut eikä estänyt CYP3A4-entsyymiä odotetulla pitoisuustasolla ihmisen plasmassa. Vaikka *in vitro* -tutkimukset eivät aina ennakoivat *in vivo* -tilannetta, nämä tulokset viittaavat siihen, ettei rabepratsolin ja siklosporiinin välistä yhteisvaikutusta ole odotettavissa. Ihmisellä päämetaboliitit plasmassa ovat tioetteri (M1) ja karboksyylihappo (M6). Pienempinä määrinä havaittuja sivumetaboliitteja ovat sulfoni (M2), desmetyylitioetteri (M4) ja merkapturihappokonjugaatti (M5). Vain desmetyylimetaboliitilla (M3) on vähän antisekretorista vaikutusta, mutta sitä ei esiinny plasmassa.



Kun  $^{14}\text{C}$  -leimattua rabepratsolinatriumia annettiin 20 mg:n kerta-annos suun kautta, virtsaan ei erittynyt muuttumatonta lääkeainetta. Noin 90 % annoksesta poistui virtsan mukana pääasiassa kahtena metaboliittina, merkapturihappokonjugaattina (M5) ja karboksyylihappona (M6), sekä lisäksi kahtena tuntemattomana metaboliittina. Jäljelle jäänyt osa annoksesta poistui ulosteiden mukana.

Sukupuoli: Farmakokineettisissa ominaisuuksissa ei ole merkittävää eroa sukupuolten välillä painon ja pituuden mukaan sovitetun 20 mg:n rabepratsolikerta-annoksen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joilla oli säännöllistä hemodialyysiä vaativa stabiili loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), rabepratsolin dispositio oli hyvin samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä. Näiden potilaiden AUC ja  $C_{\text{max}}$  olivat noin 35 % pienempiä kuin vastaavat arvot terveillä koehenkilöillä. Rabepratsolin puoliintumisajan keskiarvo oli terveillä koehenkilöillä 0,82 tuntia ja potilailla hemodialyysin aikana 0,95 tuntia ja hemodialyysin jälkeen 3,6 tuntia. Säännöllistä hemodialyysiä vaativaa munuaissairautta sairastavilla potilailla lääkeaineen puhdistuma oli noin kaksinkertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Maksan vajaatoiminta: Rabepratsolin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen kroonista lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla AUC kaksinkertaistui ja rabepratsolin puoliintumisaika kaksin- tai kolminkertaistui verrattuna terveiden koehenkilöiden vastaaviin arvoihin. Kun annostus oli ollut 20 mg vuorokaudessa 7 päivän ajan, AUC oli kuitenkin kasvanut vain 1,5-kertaiseksi ja  $C_{\text{max}}$  vain 1,2-kertaiseksi. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla rabepratsolin puoliintumisaika oli 12,3 tuntia, kun terveillä koehenkilöillä se oli 2,1 tuntia. Farmakodynaaminen vaste (mahan pH-arvon hallinta) oli kliinisesti samankaltainen näiden kahden ryhmän välillä.

Vanhukset: Vanhuksilla rabepratsolin eliminaatio oli jonkin verran hidastunut. Kun rabepratsolinatriumia oli käytetty 20 mg vuorokaudessa 7 päivän ajan, AUC oli noin kaksinkertainen,  $C_{\text{max}}$  60 % suurempi ja puoliintumisaika noin 30 % pidempi nuorten terveiden koehenkilöiden vastaaviin arvoihin verrattuna. Merkkejä rabepratsolin kumuloitumisesta ei kuitenkaan todettu.

#### Muut erityisryhmät

CYP2C19-polymorfismi: Kun rabepratsolia oli käytetty 20 mg päivässä 7 päivän ajan, henkilöillä, joiden CYP2C19-metabolia on hidas, AUC oli noin 1,9-kertainen ja puoliintumisaika noin 1,6-kertainen verrattuna vastaaviin arvoihin henkilöillä, joiden CYP2C19-metabolia on nopea.  $C_{\text{max}}$  oli kuitenkin kasvanut vain 40 %.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisiä vaikutuksia saatiin vain annoksilla, jotka olivat riittävän paljon suurempia kuin maksimaalinen altistus ihmisillä. Näin ollen koe-eläimillä saatujen tulosten perusteella ei ole huolta turvallisuudesta ihmisillä.

Mutageenisuustutkimusten tulokset eivät olleet yhdenmukaisia. Tulokset hiiren lymfoomasolulinjassa olivat positiivisia, mutta *in vivo* -mikronukleuskokeen sekä *in vivo*- ja *in vitro*-DNA-korjauskokeen tulokset olivat negatiivisia. Karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä vaaraa ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Mannitoli (E421)

Magnesiumoksidi, kevyt (E530)

Hydroksipropyyliselluloosa (E463)

Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituoitu (E463)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Päällyste:

Etyyliselluloosa (E462)

Magnesiumoksidi, kevyt (E530)

Hypromelloosiftalaatti

Diasetyloidut monoglyseridit (E472a)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172) – vain 10 mg:n tabletti

Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 20 mg:n tabletti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Säilytä alle 30°C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pakkauskoot (OPA/Al/PVC-kalvo- ja alumiiniläpipainopakkaukset): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 enterotablettia laatikossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Tukholma

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 31069

20 mg: 31070

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.8.2013/1.7.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.12.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Fimean ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) verkkosivulla.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rabeprazol Krka 10 mg enterotabletter  
Rabeprazol Krka 20 mg enterotabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Rabeprazol Krka 10 mg enterotabletter

En enterotablett innehåller 10 mg rabeprazolnatrium motsvarande 9,42 mg rabeprazol.

#### Rabeprazol Krka 20 mg enterotabletter

En enterotablett innehåller 20 mg rabeprazolnatrium motsvarande 18,85 mg rabeprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

10 mg enterotabletter är orange-rosa, bikonvexa, runda tabletter med sneda kanter, ca 5,7 mm i diameter.

20 mg enterotabletter är svagt brun-gula, bikonvexa och runda, ca 7,2 mm i diameter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Rabeprazol Krka tabletter är indicerade för behandling av:

- Aktivt duodenalulcus
- Aktivt benigt ventrikelulcus
- Symtomatisk erosiv eller ulcerativ gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
- Långtidsbehandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD underhållsbehandling)
- Symtomatisk behandling av måttlig till mycket svår gastroesofageal refluxsjukdom (symtomatisk GERD)
- Zollinger-Ellisons syndrom
- I kombination med lämpliga antibiotika vid eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hos patienter med peptiska sår. Se avsnitt 4.2.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vuxna/äldre:

*Aktivt duodenalulcus och aktivt benigt ventrikelulcus:* Rekommenderad oral dos för både aktivt duodenalulcus och aktivt benigt ventrikelulcus är 20 mg en gång dagligen på morgonen.

Flertalet patienter med aktivt duodenalulcus läker inom fyra veckor. En del patienter kan dock behöva ytterligare fyra veckors behandling för att erhålla läkning. De flesta patienter med aktivt benigt

ventrikelulcus läker inom sex veckor. Dock kan även här ett fåtal patienter behöva ytterligare sex veckors behandling för att läkning skall uppnås.

*Erosiv eller ulcerativ gastroesofageal refluxsjukdom (GERD):* Den rekommenderade perorala dosen för detta tillstånd är 20 mg en gång dagligen under fyra till åtta veckor.

*Långtidsbehandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD underhållsbehandling):* Som långtidsbehandling kan Rabeprazol Krka 20 mg eller 10 mg ges dagligen beroende på hur patienten svarar på behandlingen.

*Symtomatisk behandling av måttlig till mycket svår gastroesofageal refluxsjukdom (symtomatisk GERD):* 10 mg en gång dagligen till patienter utan esofagit. Om symtomfrihet inte uppnåtts efter fyra veckor, bör patienten utredas vidare. Sedan symtomen avklingat kan återkommande symtom behandlas genom vid behovs medicinering, med doseringen 10 mg en gång dagligen vid behov.

*Zollinger-Ellisons syndrom:* Rekommenderad startdos för vuxna är 60 mg en gång dagligen. Dosen kan titreras upp till 120 mg per dag, baserat på den enskilda patientens behov. Doser upp till 100 mg kan ges en gång dagligen. För dosen 120 mg kan uppdelade doser krävas med 60 mg 2 gånger dagligen. Behandlingen skall pågå så länge det är kliniskt indicerat.

*Eradikering av H. pylori:* Patienter med *H. pylori* infektion ska behandlas med eradikationsbehandling. Följande kombination rekommenderas under 7 dagar.

Rabeprazol Krka 20 mg två gånger dagligen + klaritromycin 500 mg två gånger dagligen och amoxicillin 1 g två gånger dagligen.

*Nedsatt njur- och leverfunktion:* Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet för behandling av patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

*Pediatrisk population:* Rabeprazol Krka bör inte ges till barn eftersom erfarenhet saknas för denna patientgrupp.

#### Administreringsätt

För indikationer som doseras en gång dagligen bör Rabeprazol Krka tabletter tas på morgonen före frukost. Visserligen har varken tidpunkten på dagen eller samtidigt födointag visats ha någon effekt på aktiviteten av rabeprazolnatrium, men denna doseringsregim underlättar följsamheten.

Patienterna skall informeras om att Rabeprazol Krka tabletter inte får tuggas eller krossas utan skall sväljas hela.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Symtomlindring efter behandling med rabeprazolnatrium utesluter inte ventrikelmalignitet eller esofageal malignitet. Av denna anledning skall malignitet uteslutas innan behandling med Rabeprazol Krka inleds.

Patienter som står på långtidsbehandling (särskilt de som behandlats längre än ett år) bör kontrolleras regelbundet.

Risk för korsallergi med substituerade benzimidazoler kan inte uteslutas.

Patienterna skall informeras om att Rabeprazol Krka tabletter inte får tuggas eller krossas utan skall sväljas hela.

#### Pediatrik population

Rabeprazol Krka bör inte ges till barn eftersom erfarenhet saknas för denna patientgrupp.

Det finns rapporter från klinisk användning på blod dyskrasi (trombocytopeni och neutropeni). I majoriteten av fallen där en alternativ orsak inte kunde identifieras var fallen okomplicerade och försvann efter utsättning av rabeprazol.

Leverenzymförändringar har setts i kliniska studier och vid klinisk användning. I majoriteten av fallen där en alternativ orsak inte kunde identifieras var fallen okomplicerade och försvann efter utsättning av rabeprazol.

Inga data som tyder på allvarliga läkemedelsrelaterade säkerhetsproblem har observerats i studier på patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, jämfört med ålders- och könsmatchade friska kontroller. Eftersom kliniska data saknas från användning av rabeprazol på patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör forskrivaren dock iaktta försiktighet när behandling med Rabeprazol Krka påbörjas hos dessa patienter.

Samtidig administrering av atazanavir med Rabeprazol Krka rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Behandling med protonpumpshämmare (PPI), inklusive Rabeprazol Krka, kan eventuellt öka risken för mag-tarminfektioner såsom *Salmonella*, *Campylobacter* och *Clostridium difficile* (se avsnitt 5.1).

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med PPI, såsom rabeprazol, under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med PPI.

När patienter förväntas behandlas med PPI under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med PPI påbörjas och följas under behandlingen.

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (> 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. En del av denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodosas.

#### Samtidig användning av rabeprazol och metotrexat

Litteraturstudier tyder på att samtidig användning av PPI och metotrexat (framförallt vid högdosbehandling, se produktresumén för metotrexat) kan höja koncentrationen och förlänga tiden i serum för metotrexat och/eller dess metaboliter, vilket kan leda till toxiska effekter av metotrexat. Vid högdosbehandling med metotrexat kan en tillfällig utsättning av PPI övervägas hos vissa patienter.

#### Påverkan på vitamin B12-absorption

Rabeprazolnatrium kan, liksom övriga syrahämmande läkemedel, minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B12-absorption eller om motsvarande kliniska symtom uppkommer.

#### Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förenade med mycket ovanliga fall med SCLE. Om lesioner uppstår, i synnerhet på solexponerade hudområden, och åtföljs av artralgi, skall patienten söka vård omgående och läkaren bör överväga att avbryta behandling med Rabeprazol Krka. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

#### Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa utredningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Rabeprazol Krka avbrytas minst 5 dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandling med protonpumpshämmare avbrutits.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Rabeprazolnatrium ger kraftig och långvarig hämning av syrasekretionen i magsäcken. Interaktion med ämnen vars absorption är pH-beroende kan uppträda. Samtidig administration av rabeprazolnatrium med ketokonazol och itrakonazol kan resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna av dessa medel. En del patienter kan därför behöva övervakas för att avgöra om dosjustering krävs när ketokonazol och itrakonazol tas samtidigt med Rabeprazol Krka.

I kliniska prövningar användes antacida samtidigt med rabeprazol, och i en specifik interaktionsstudie (läkemedel-läkemedel) sågs ingen interaktion med flytande antacida.

Samtidigt intag av atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg med omeprazol (40 mg en gång dagligen) eller atazanavir 400 mg med lansoprazol (60 mg en gång dagligen) till friska frivilliga resulterade i en betydande minskning av atazanavir exponering. Absorptionen av atazanavir är pH beroende. Även om det inte är studerat så förväntas liknande resultat med övriga protonpumpshämmare. Därför bör inte PPI, inklusive rabeprazol, ges samtidigt som atazanavir (se avsnitt 4.4).

#### Metotrexat

Fallbeskrivningar, publicerade populations-farmakokinetiska studier samt retrospektiva analyser tyder på att samtidig administrering av protonpumpshämmare och metotrexat (framförallt vid högdosbehandling; se produktresumén för metotrexat) kan höja koncentrationen och förlänga tiden i serum för metotrexat och/eller dess metabolit, hydroximetotrexat. Inga formella interaktionsstudier mellan metotrexat och PPI har dock utförts.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data avseende säkerheten av rabeprazol vid graviditet hos människa. Reproduktionsstudier utförda på råttor och kanin har inte visat några tecken på nedsatt fertilitet eller skada på fostret under behandling med rabeprazolnatrium, men viss passage över placenta till fostret uppträdde hos råttor. Rabeprazol Krka är kontraindicerat under graviditet.

#### Amning

Det är inte känt om rabeprazolnatrium utsöndras i bröstmjölken hos människa. Inga studier har utförts på ammande kvinnor. Rabeprazolnatrium utsöndras dock i bröstmjölken hos råttor. Av denna anledning skall Rabeprazol Krka inte användas under amning.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Baserat på de farmakodynamiska egenskaperna och biverkningsprofilen är det inte troligt att Rabeprazol Krka har någon inverkan på förmågan att köra bil eller att handha maskiner. Om vakenhetsgraden påverkas på grund av somnolens rekommenderas dock att bilkörning och handhavande av maskiner undviks.

## 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av rabeprazol i kontrollerade kliniska prövningar var huvudvärk, diarré, buksmärta, asteni, flatulens, utslag och muntorrhet. Majoriteten av biverkningarna i de kliniska prövningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad och övergående i sin natur.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar och vid klinisk användning.

Frekvenser är definierade som:

- Vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )
- Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ )
- Sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ )
- Mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ )
- Inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt	Inte känd
<b>Infektioner och infestationer</b>	infektion				
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos		
<b>Immunsystemet</b>			överkänslighet <sup>1,2</sup>		
<b>Metabolism och nutrition</b>			anorexi		hyponatremi, hypomagnesemi (se avsnitt 4.4)
<b>Psykiska störningar</b>	sömlöshet	nervositet	depression		förvirring
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	huvudvärk, yrsel	somnolens			
<b>Ögon</b>			synstörning		
<b>Blodkärl</b>					perifert ödem



<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	hosta, faryngit, rinit	bronkit, sinuit			
<b>Mag- tarmkanalen</b>	diarré, kräkning, illamående, buksmärta, förstoppning, flatulens, funduskörtel polyper (godartade)	dyspepsi, muntorrhet, rapning	gastrit, stomatit, smakstörning		mikroskopisk kolit
<b>Lever och gallvägar</b>			hepatit, gulsot, leverencefalopati <sup>3</sup>		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		utslag erytem <sup>2</sup>	klåda, svettning, bullösa reaktioner <sup>2</sup>	erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys (TEN), stevens-johnsons syndrom (SJS)	subakut kutan lupus erythematosus ( <i>se avsnitt 4.4</i> )
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>	ospecifik smärta, ryggsmärta	myalgi, benkramper, atralgi, höft-, handleds- eller kotfrakturer ( <i>se sektion 4.4</i> )			
<b>Njurar och urinvägar</b>		urinvägsinfektion	interstitiell nefrit		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					gynekomasti

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	asteni, influensa-liknande sjukdom	bröstsmärta, frossa, febertillstånd			
<b>Undersökningar</b>		förhöjda lever- enzymer <sup>3</sup>	viktökning		

<sup>1</sup> Inkluderande svullnad i ansiktet, hypotoni och dyspné.

<sup>2</sup> Erytem, bullösa reaktioner och överkänslighetsreaktioner har vanligtvis gått tillbaka när behandlingen satts ut.

<sup>3</sup> Leveragefalopati har i sällsynta fall rapporterats hos patienter med underliggande cirrhos. Då behandling med Rabeprazol Krka påbörjas hos patienter med allvarlig leverdysfunktion rekommenderas försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering är begränsad. Den högsta kända dos som en patient exponerats för har inte överskridit 60 mg 2 gånger dagligen eller 160 mg 1 gång dagligen. Effekterna är i allmänhet minimala, motsvarar den kända biverkningsprofilen och är övergående utan ytterligare medicinsk intervention. Ingen specifik antidot är känd. Rabeprazolnatrium är proteinbundet i hög grad och är därför ej dialyserbart. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid peptiska sår och gastroesofageal refluxsjukdom (GERD), protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC04

#### Verkningsmekanism

Rabeprazolnatrium tillhör en grupp av antisekretoriska läkemedel, substituerade benzimidazoler, som inte har några antikolinerga eller H<sub>2</sub>-histamin-antagonistegenskaper men som undertrycker syrasekretionen genom specifik inhibition av H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPas-enzymet (syra- eller protonpumpen). Effekten är dosrelaterad och leder till hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion oberoende av stimulus. Djurstudier tyder på att rabeprazolnatrium försvinner snabbt från både plasma och magsäcksslemhinna efter administrering. Rabeprazol som är en svag bas, absorberas snabbt efter alla doser och ackumuleras i den sura miljön i parietalcellen. Rabeprazol omvandlas till den aktiva sulfenamiden genom protonisering och reagerar därefter med tillgängliga cysteiner på protonpumpen.

### Farmakodynamisk effekt

*Antisekretorisk aktivitet:* Efter peroral tillförel av en 20 mg dos av rabeprazolnatrium sätter den antisekretoriska effekten in inom en timme med maximal effekt inom två till fyra timmar. Hämmningen av basal och födostimulerad syrasekretion 23 timmar efter den första dosen av rabeprazolnatrium är 69 % respektive 82 % och hämmningen kvarstår i upp till 48 timmar. Den hämmande effekten av rabeprazolnatrium på syrasekretionen ökar något med upprepad dosering en gång dagligen och steady state nås efter tre dagar. När läkemedlet sätts ut normaliseras den sekretoriska aktiviteten över 2-3 dagar.

Minskad magsyra oavsett orsak, inklusive protonpumpshämmare såsom rabeprazol, ökar antalet bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Behandling med protonpumpshämmare kan eventuellt öka risken för mag-tarminfektioner såsom *Salmonella*, *Campylobacter* och *Clostridium difficile*.

*Effekter på serumgastrin:* I kliniska studier har patienter behandlats med 10 eller 20 mg rabeprazolnatrium en gång dagligen i upp till 43 månader. Serumgastrinet ökade de första 2 till 8 veckorna vilket speglar den hämmande effekten på syrasekretionen och låg sedan stabilt under tiden behandlingen pågick. Gastrinvärdena återgår vanligtvis till samma nivåer som före behandling inom 1-2 veckor efter utsättande av behandlingen.

Biopsier från magsäcksslemhinnan på människa från antrum och fundus från över 500 patienter som fått rabeprazol eller jämförande behandling under upp till åtta veckor har inte visat några förändringar i histologin för ECL-celler, graden av gastrit, incidensen av atrofisk gastrit, intestinal metaplasi eller distributionen av *H. Pylori*-infektion. Hos över 250 patienter som följts under 36 månaders kontinuerlig behandling sågs ingen signifikant förändring jämfört med baseline.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med PPI ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

*Andra effekter:* Systemiska effekter av rabeprazolnatrium i CNS och de kardiovaskulära och respiratoriska systemen har hittills inte observerats. Rabeprazolnatrium i en peroral dos om 20 mg under två veckor hade ingen effekt på tyroideafunktion, kolhydratmetabolism eller cirkulerande nivåer av paratyroidhormon, kortisol, östrogen, testosteron, prolaktin,olecystokinin, sekretin, glukagon, follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH), renin, aldosteron eller somatotropa hormoner.

### Klinisk effekt och säkerhet

Studier på friska individer har visat att rabeprazolnatrium inte har någon kliniskt signifikant interaktion med amoxicillin. Rabeprazol påverkar inte plasmakoncentrationen av amoxicillin och klaritromycin negativt vid samtidig behandling av *H. pylori*-infektion i övre gastrointestinalkanalen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

*Absorption:* Rabeprazol Krka enterotabletter är en magsaftresistent beredning av rabeprazolnatrium. Denna beredningsform är nödvändig eftersom rabeprazol är syralabilt. Absorption av rabeprazol börjar därför först efter det att tablettorna lämnat magsäcken. Absorptionen är snabb med toppnivåer i plasma av rabeprazol efter ca 3,5 timmar efter en 20 mg dos. Maximal koncentration i plasma ( $C_{max}$ ) av rabeprazol och ytan under kurvan (AUC) är linjära över ett doseringsintervall av 10-40 mg. Absolut biotillgänglighet av en peroral 20 mg dos (jämfört med intravenös tillförel) är ca 52 %, i huvudsak beroende på presystemisk metabolism. Biotillgängligheten förefaller inte heller öka efter upprepad tillförel. Hos friska individer är plasmahalveringstiden ungefär en timme (0,7-1,5 timmar) och totala clearance uppskattas till  $283 \pm 98$  ml/min. Det föreligger ingen kliniskt relevant interaktion med föda.

Vare sig födointag eller tiden på dagen när administrering sker påverkar absorptionen av rabeprazolnatrium.

Distribution: Rabeprazol är till ca 97 % bundet till humana plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering: Rabeprazolnatrium, liksom andra läkemedel inom gruppen protonpumpshämmare (PPI), metaboliseras via cytokrom P450-systemet (CYP450) i levern. *In vitro*-studier med humana levermikrosomer tyder på att rabeprazolnatrium metaboliseras av isoenzymer av CYP450 (CYP2C19 och CYP3A4). I dessa studier varken inducerade eller hämmade rabeprazol isoenzymet CYP3A4 vid förväntade human-plasmakoncentrationer. Trots att *in vitro*-studier inte alltid är prediktiva för *in vivo*-status, indikerar dessa studier att ingen interaktion mellan rabeprazol och ciklosporin är att förvänta. Hos människa är tioetern (M1) och karboxylsyran (M6) de huvudsakliga plasmametaboliterna med sulfonen (M2), desmetyltioetern (M4) och merkaptursyrakonjugatet (M5) mindre betydelsefulla metaboliter som observerats i lägre koncentrationer. Endast desmetylm metaboliten (M3) har en låg grad av antisekretorisk aktivitet, dock återfinns den inte i plasma.

Efter en oral engångsdos av 20 mg C<sup>14</sup>-märkt rabeprazolnatrium återfanns inget oförändrat läkemedel i urinen. Ca 90 % av dosen eliminerades i urinen i huvudsak som två metaboliter, ett merkaptursyrakonjugat (M5) och en karboxylsyra (M6) plus två okända metaboliter. Återstoden av dosen återfanns i faeces.

Kön: Efter justering för kroppsvikt och längd fanns det inga signifikanta skillnader mellan könen i farmakokinetiska parametrar efter en 20 mg engångsdos av rabeprazol.

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med stabil, terminal njursvikt som är dialysberoende (kreatininclearance  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var dispositionen av rabeprazol mycket likartad den hos friska frivilliga. AUC och C<sub>max</sub> hos dessa patienter var ca 35 % lägre än motsvarande parametrar hos friska individer. Halveringstiden för rabeprazol låg i medeltal på 0,82 timmar hos friska individer, 0,95 timmar hos patienter under dialys och 3,6 timmar efter dialys. Clearance hos patienter med njursjukdom som kräver underhållshemodialys var ungefär fördubblad jämfört med friska individer.

Nedsatt leverfunktion: Efter en engångsdos på 20 mg rabeprazol till patienter med kronisk mild till måttligt nedsatt leverfunktion, fördubblades AUC och halveringstiden för rabeprazol ökade 2-3 gånger jämfört med friska individer. Efter 20 mg dagligen under 7 dagar hade dock AUC ökat till endast 1,5 gånger och C<sub>max</sub> till endast 1,2 gånger. Halveringstiden för rabeprazol hos patienter med nedsatt leverfunktion var 12,3 timmar jämfört med 2,1 timmar hos friska individer. Det farmakodynamiska svaret (pH-kontroll i ventrikeln) hos de två grupperna var kliniskt jämförbart.

Äldre: Elimination av rabeprazol var något minskad hos äldre patienter. Efter sju dagars behandling med 20 mg rabeprazolnatrium dagligen var AUC ungefär fördubblad och C<sub>max</sub> ökad med 60 % och t<sub>1/2</sub> ökad med ungefär 30 % jämfört med unga friska frivilliga. Det förelåg dock inga bevis för ackumulation av rabeprazol.

#### Andra särskilda populationer

CYP2C19-polymorfism: Efter en 20 mg dos av rabeprazol dagligen i 7 dagar hade långsamma metaboliserare av CYP2C19 ett AUC och t<sub>1/2</sub> som var ungefär 1,9 respektive 1,6 gånger högre än motsvarande parametrar hos snabba metaboliserare medan C<sub>max</sub> endast ökade med ca 40 %.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska effekter observerades endast vid exponering som i sådan grad överskred den maximala exponeringen i människa att farhågor för säkerheten skall kunna anses försumbara med avseende på djurdata.

Studier avseende mutagenicitet gav inga entydiga resultat. Tester på muslymfomcellinjer gav positivt resultat medan *in vivo* mikronukleustest samt *in vivo* och *in vitro* DNA reparationstest var negativa. Carcinogenicitetsstudier påvisade ingen särskild risk för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mannitol (E421)  
Magnesiumoxid, lätt (E530)  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad (E463)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Dragering:

Etylcellulosa (E462)  
Magnesiumoxid, lätt (E530)  
Hypromellosesfälat  
Diacetylerad monoglycerid (E472a)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid, röd (E172) – enbart 10 mg  
Järnoxid, gul (E172) – enbart 20 mg

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.  
Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningsstorlekar (blister OPA/Alu/PVC-film och Alu folie): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 och 100 enterotabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB  
Göta Ark 175  
118 72 Stockholm  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 31069

20 mg: 31070

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23.8.2013/1.7.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.12.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) webbplats.